

Bibliografía

1. Jain AC, Rosenthal R. Aneurysm of the Membranous Ventricular Septum. *Brit Heart J.* 1967;29:60.
2. Arboix A, López-Grau M, Casasnovas C, García-Eroles L, Massons J, Balcells M. Clinical study of 39 patients with atypical lacunar syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2006;77:381–4.
3. Sy A, Sahini G. Large interventricular septal aneurysm with thrombo-embolism in a healthy woman. *Eur Heart J.* 2011;32:1613.
4. Stendhal JC, Hasan AS, Simegn MA. Massive interventricular septal aneurysm and stroke in a healthy young patient: Guilt by association? *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:590–1.
5. Fabijanic D, Bulat C, Batinic T. Membranous Ventricular Septum as a Cause of Recurrent Transient Ischemic Attack. *J. Cardiovasc Ultrasound.* 2012;20:114–5.
6. Salazar J, Gutierrez A, Cay E. Cerebral Embolism and Thrombus in a Membranous Interventricular Septal Aneurysm. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:286–7.
7. Silva-Rojas S, Martinez-Marin M, Moreno-Esteban EM. Aneurisma del septo interventricular membranoso ¿Qué hacer con el? *Rev Colomb Cardiol.* 2015;22:318–20.
8. Ergene O, Eren NK, Duygu H. Percutaneous Closure of Perimembranous Ventricular Septal Defects Associated With Septal Aneurysm. *JACC.* 2013;62:C75.

B. Alcón Durán^{a,*}, V. Hernández-Jiménez^b,
M. Alcocer Ayuga^a y J. Saavedra Falero^c

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Juan Bravo, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: blanca.alcon.duran@gmail.com
(B. Alcón Durán).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.12.007>
0213-4853/

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

HiperCKemia paucisintomática secundaria a mutación en el gen ANO5



Paucisymptomatic hyperCKemia due to a mutation in the ANO5 gene

Sr. Editor:

La hiperCKemia asintomática o paucisintomática es uno de los motivos más frecuentes de consulta en las Unidades de Patología Neuromuscular. Las causas de hiperCKemia son múltiples incluyendo distintas miopatías hereditarias. Entre ellas se encuentra la anoctaminopatía causada por mutaciones en el gen ANO5 (11p14.3). Mutaciones recesivas en dicho gen son causantes de un espectro fenotípico amplio que incluye la distrofia de cinturas LGMD2L, la miopatía de Miyoshi tipo 3 y la hiperCKemia aislada o con intolerancia al ejercicio¹.

Presentamos el caso de un varón de 41 años, sin antecedentes de interés, con historia de 6 años de evo-

lución de cifras elevadas de CK detectadas en analítica rutinaria (CK 1200-4500 U/l). Realizaba ejercicio físico, tanto aeróbico como anaeróbico, con intolerancia al mismo en el último año. Nunca había presentado episodios de coluria o rabdomiólisis. A la exploración no presentaba debilidad, amiotrofias o fenómeno miotónico. El electromiograma mostraba potenciales de unidad motora de características miopáticas en la musculatura de ambos miembros inferiores, sin actividad espontánea patológica. La RM muscular evidenció infiltración grasa asimétrica de los músculos semimembranoso y gastrocnemio medial (fig. 1) con mioedema en secuencia STIR en semimembranoso, bíceps femoral y gastrocnemios (fig. 2), a pesar de la ausencia de debilidad clínicamente evidente. El ecocardiograma transtorácico y holter-ECG fueron normales. La biopsia muscular objetivó un patrón distrófico con variación del tamaño de las fibras, abundantes núcleos internalizados e imágenes de necrosis y regeneración; a esto se sumaba ausencia de alteraciones en inmunohistoquímica y Western blot en distrofina, sarcoglicanos, calpaína, disferlina y caveolina.

Dados los cambios distróficos inespecíficos en RM y biopsia se solicitó análisis de un panel de genes asocia-

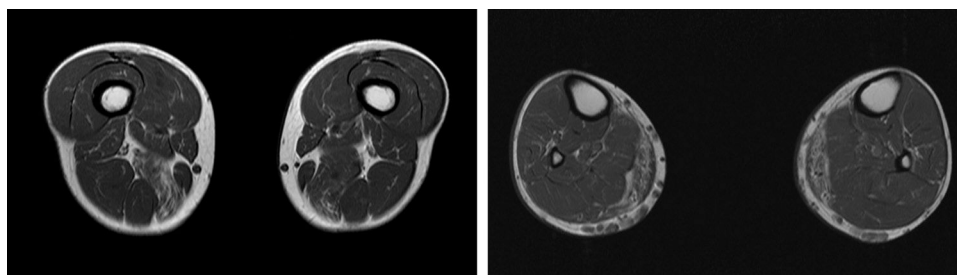


Figura 1 RMN de muslos y piernas con cortes axiales en T1 en los que se observa infiltración grasa asimétrica de los músculos semimembranoso y gemelo medial.

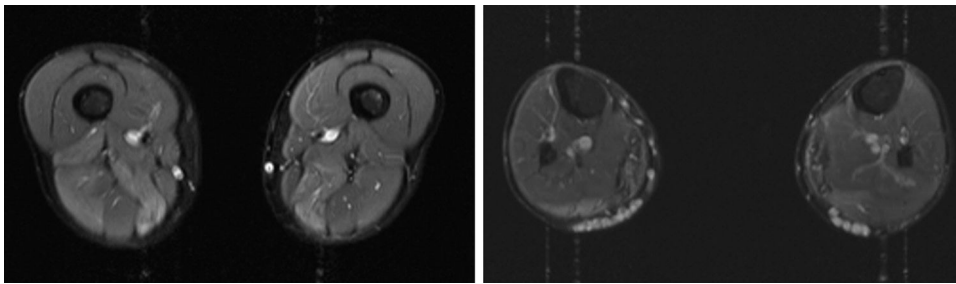


Figura 2 Imágenes de una RM. En la secuencia STIR se puede observar hiperintensidad de los músculos bíceps femoral, semimembranoso y gastrocnemios.

dos a enfermedades neuromusculares mediante tecnología de secuenciación masiva (NGS), objetivándose la variante c.1982T>c en homocigosis, en el exón 18 del gen *ANO5* (secuencia de referencia: NM_213599) que provoca el cambio aminoácido p.Leu661Pro, variante registrada en la base de datos gnomAD con una frecuencia de 0,00003230 pero sin estar asociada previamente a patología. Se realizó estudio familiar demostrando que ambos progenitores eran portadores en heterocigosis. Tras más de 8 años de seguimiento el paciente no ha desarrollado debilidad ni otra sintomatología más allá de discreta intolerancia al ejercicio.

Se presenta un caso de hiperCKemia paucisintomática secundaria a mutación en el gen *ANO5* cuyo diagnóstico final se logró mediante técnica de secuenciación masiva del ADN, analizando un grupo de genes prefijado en relación con el problema clínico del paciente. Como se ha comentado previamente, las causas de hiperCKemia pueden ser múltiples pudiéndose utilizar diferentes algoritmos diagnósticos que implican la realización de distintas pruebas complementarias^{2,3}, sin que de momento incluyan la realización de paneles de genes. Entre las pruebas inicialmente empleadas en nuestro paciente, la RM y biopsia muscular sugerían la posibilidad de una distrofia subyacente pero sin precisar cuál. La RM muscular mostraba un patrón de afectación que podía hacer sospechar una anoctaminopatía, al predominar la afectación asimétrica del compartimento posterior de muslos y piernas⁴. Sin embargo este hallazgo es inespecífico requiriendo la realización de otras pruebas complementarias como podría ser la biopsia muscular. Si bien se ha descrito en la anoctaminopatía la presencia de depósitos de amiloide⁵ o datos de miopatía necrotizante⁶, no existe ningún marcador histopatológico en la biopsia muscular que en el momento actual permita un diagnóstico de certeza. Por este motivo se decidió solicitar el análisis de un panel de genes mediante técnica NGS lográndose el diagnóstico definitivo. Este resultado es congruente con estudios recientes realizados en pacientes con hiperCKemia asintomática o paucisintomática en los cuales la mutación en el gen *ANO5* era una causa relativamente frecuente de la misma⁷.

La tecnología para la secuenciación del ADN ha avanzado enormemente en los últimos años, pudiendo secuenciar un genoma completo de forma rápida y con un coste relativamente bajo gracias a métodos como la secuenciación de última generación⁸. En el campo de las enfermedades neuromusculares y debido a su gran heterogeneidad genética no siempre es posible hacer un diagnóstico exhaustivo

de todas las posibles mutaciones siendo preciso acotar el campo de estudio. Teniendo en cuenta que el diagnóstico molecular debe hacerse considerando los factores clínicos, la estrategia por paneles de genes relacionados con una determinada condición patológica como puede ser la hiperCKemia podría ser la estrategia más coste-efectiva⁹. Por esta razón consideramos razonable incluir la secuenciación de paneles de genes en el algoritmo diagnóstico de hiperCKemia asintomática o paucisintomática, sobre todo si pruebas previamente realizadas como la RM o la biopsia muscular sugieren la existencia de una miopatía subyacente.

Bibliografía

- Schessl J, Kress W, Schoser B. Novel *ANO5* mutations causing hyper-CK-emia, limb girdle muscular weakness and miyoshi type of muscular dystrophy. *Muscle & Nerve*. 2012;45:740–2.
- Silvestri N, Wolfe G. Asymptomatic/pauci-symptomatic creatine kinase elevations (hyperckemia). *Muscle & Nerve*. 2013;47:805–15.
- Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Sacconi S, Siciliano G, Vilchez J, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol*. 2010;17:767–73.
- Straub V, Carlier PG, Mercuri E. TREAT-NMD workshop: pattern recognition in genetic muscle diseases using muscle MRI: 25-26 February 2011, Rome. Italy. *Neuromuscul Disord*. 2012;22(Suppl 2):S42–53.
- Liewluck T, Winder TL, Dimberg EL, Crum BA, Heppelmann CJ, Wang Y, et al. *ANO5*-muscular dystrophy: clinical, pathological, molecular findings. *Eur J Neurol*. 2013;20:1383–9.
- Schneider I, Stoltenburg G, Deschauer M, Winterholler M, Hanisch F. Limb girdle muscular dystrophy type 2 L presenting as necrotizing myopathy. *Acta Myol*. 2014;33:19–21.
- Papadopoulos C, Laforêt P, Nectoux J, Stojkovic T, Wahbi K, Carlier R, et al. Hyperckemia and myalgia are common presentations of anoctamin-5-related myopathy in French patients. *Muscle & Nerve*. 2017;56:1096–100.
- Fernández-Marmiesse A, Gouveia S, Couce M. NGS Technologies as a turning point in rare disease research, diagnosis and treatment. *Curr Med Chem*. 2018:25.
- Savarese M, di Fruscio G, Tasca G, Ruggiero L, Janssens S, de Bleecker J, et al. Next generation sequencing on patients with LGMD and nonspecific myopathies: Findings associated with *ANO5* mutations. *Neuromuscular Disorders*. 2015;25:533–41.

C. Alcahut-Rodríguez^{a,*}, I. Díaz-Maroto^a,
A. Fernández-Marmiesse^b y J. García-García^a

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Albacete, Albacete, España

^b Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: CristianAlcahut@gmail.com (C. Alcahut-Rodríguez).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.10.007>
0213-4853/

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Ampollas por coma. Una clave para el diagnóstico neurológico



Coma blisters. A key to neurological diagnosis

Sr. Editor:

La expresión «ampollas por coma» (AC) hace referencia a la aparición de lesiones bullosas en pacientes con disminución de consciencia. Fueron descritas en 1812 por Larrey, cirujano del ejército de Napoleón en soldados intoxicados por monóxido de carbono.

Un varón de 53 años, fumador, con hipertensión arterial mal controlada, acudió a urgencias por un cuadro súbito de pérdida de fuerza en los miembros derechos, y deterioro del nivel de consciencia. En la tomografía computerizada, se observó una hemorragia intraparenquimatosa en ganglios basales izquierdos de 57 x 34 mm en el contexto de un episodio hipertensivo. El paciente evolucionó con deterioro progresivo del nivel de consciencia presentando un GCS de 8 puntos, por lo cual requirió intubación orotraqueal y sedación con propofol y fentanilo. Asimismo, inició un cuadro de movimientos anómalos y temblores añadiéndose levitiracetam 1000 mg cada 12 h con resolución de los mismos y retirada de este tratamiento tras dos días.

En este contexto, presentó lesiones cutáneas en algunas zonas de presión, como la cara posterior de los brazos (fig. 1A) y la zona glútea y la cara externa de los muslos (fig. 1B) y otras en zonas no sometidas a tal, como la región cuadrícipital izquierda (fig. 1C). Consistían en ampollas tensas translúcidas de contenido amarillento, algunas de las cuales se desarrollaban sobre placas eritematosas. La biopsia cutánea de una de las lesiones mostró una ampolla subepidérmica con escaso infiltrado inflamatorio (fig. 1D).

Ello permitió el diagnóstico de erupción ampollar por coma (tabla 1).

Las AC se manifiestan como ampollas tensas, desarrolladas sobre piel normal y/o máculas o placas eritematosas, en el contexto de pacientes con pérdida de consciencia. Las ampollas pueden variar en tamaño, alcanzando incluso 4-5 cm; su contenido es habitualmente seroso, raramente hemático. Suelen aparecer 24 h tras la administración de fármacos, y 48-72 h tras el inicio del coma^{1,2}.

Clásicamente se han relacionado con sobredosis de fármacos y drogas depresoras del sistema nervioso central, especialmente los barbitúricos, los antidepresivos tricíclicos, hipnóticos, opiáceos, antipsicóticos o alcohol. Otros escenarios menos frecuentes a destacar son, el envenenamiento o la intoxicación por monóxido de carbono; las afecciones neurológicas como la enfermedad vascular cerebral, el traumatismo craneoencefálico o la encefalitis viral; las alteraciones metabólicas como la hipoglucemia, la cetoacidosis diabética, la hipercalcemia o la encefalopatía hepática. También se han descrito en pacientes con afecciones neurológicas severas que no se encontraban en estado de coma¹⁻⁵.

En la mayoría de los casos, los hallazgos clínicos descritos en el contexto del paciente son suficientes para realizar el diagnóstico. En los casos dudosos, se puede realizar una biopsia cutánea^{1,4} que permite su distinción de otras entidades como las ampollas por fricción o la erupción bullosa medicamentosa. Los principales diagnósticos diferenciales se detallan en la tabla 1.

Inicialmente se pensó que podían estar causadas por un efecto tóxico del fármaco³, con un mecanismo patogénico similar al que ocurre en otras reacciones cutáneas farmacológicas⁶. En favor de esta hipótesis se encuentra el hecho de que estas lesiones suelen aparecer en el contexto de sobredosis de fármacos sedantes, y a que estos se

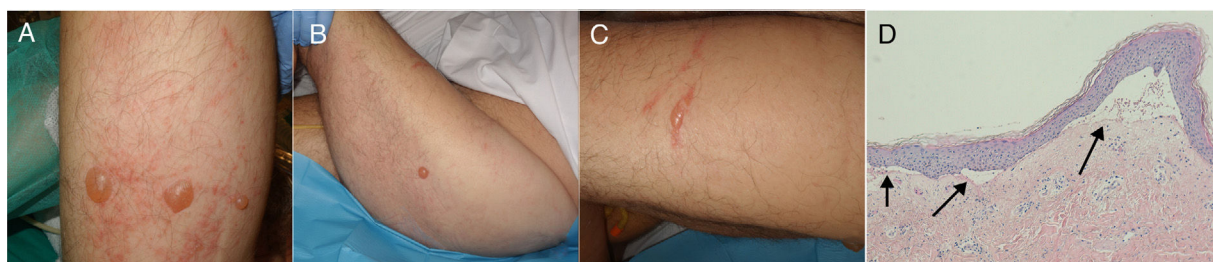


Figura 1 A) Ampollas en cara dorsal del brazo derecho. Nótese el eritema circundante. B) Ampolla aislada sobre piel normal en cara externa del muslo izquierdo. C) Ampolla en cara antero-lateral del muslo izquierdo; D) Biopsia teñida con hematoxilina-eosina (x10). Destaca la separación dermo-epidérmica (flechas negras). Véase el exiguo infiltrado inflamatorio asociado.